

## 肺水腫成犬における Inversed Ratio Ventilation (IRV) が頭蓋内圧に及ぼす影響

安川 毅

雑種成犬にて肺水腫モデルを作成しコンプライアンスの低下した肺で, inversed ratio ventilation (IRV) が intracranial pressure (ICP) に及ぼす影響を検討した. 人工呼吸器の吸気/呼気比 (I:E 比) 1:2 での測定値を対照値として, ICP, 体血圧, 肺動脈圧, 中心静脈圧, 心拍出量, 肺コンプライアンス, 血液ガス分析, 最高気道内圧 (peak inspiratory pressure, PIP), 平均気道内圧 (mean airway pressure, mAWP) を測定した. その後, オレイン酸 (0.05 ml/kg を30分間で持続静注) で, 肺水腫を作成し, 動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) の低下を確認した後に I:E 比を 1:2, 1.7:1, 2.3:1, 4:1 と順次吸気時間を延長させ, 再度, 対照値の I:E 比 1:2 に戻した. 対照値の時と同じ測定項目をそれぞれの I:E 比で測定した. ICP (mean  $\pm$  SD, cmH<sub>2</sub>O) はオレイン酸投与前 I:E = 1:2 で  $10.0 \pm 3.2$ , 投与後は  $12.5 \pm 4.2$  と有意に上昇したが, 吸気時間を延長させても ICP は  $10.0 \pm 2.9$ ,  $11.1 \pm 2.2$ ,  $11.3 \pm 2.7$ ,  $12.3 \pm 2.9$  と有意の変化を認めなかった. オレイン酸投与により PaO<sub>2</sub>, 心拍出量は有意に低下し, 肺動脈圧は有意に上昇したが, その他の測定項目は各 I:E 比間で有意の変化を認めなかった.

以上のことから肺水腫の発生に伴い肺コンプライアンスは低下し, PIP の上昇とともに ICP は上昇したが, その後吸気時間を延長させた IRV で換気しても PIP は変化せず, ICP には影響を及ぼさなかった. この結果は, 肺コンプライアンスの低下した頭蓋内圧亢進患者への IRV の適応の可能性を示唆した.

(平成14年10月15日受理)

### Effects of Inversed Ratio Ventilation (IRV) on Intracranial Pressure (ICP) in Dogs with Pulmonary Edema

Takeshi YASUKAWA

Although correlation between variations in the inspiratory to expiratory ratio (I:E ratio) and intracranial pressure (ICP) has not been clarified, the study of Mihira showed that IRV (at I:E ratios of 1.7:1, 2.3:1, and 4:1) does not influence ICP in dogs with normal or elevated ICP. In order to estimate the influence of lowered lung compliance on ICP during IRV, an additional study was designed to observe the effects of the I:E ratio = 1:2 to 4:1 on ICP in 10 dogs with pulmonary edema induced by Oleic acid. Following baseline measurement of control ventilation (I:E ratio = 1:2), lung edema was induced by venous injection of Oleic acid (0.05 mL/kg). After verifying the reduction of lung compliance, four different I:E ratios were applied in the

order of I : E = 1 : 2, 1.7 : 1, 2.3 : 1, and 4 : 1. Throughout the period of these measurements, PaCO<sub>2</sub> constantly maintained normocapnia and arterial blood pressure was kept within normal range.

Intracranial hemodynamics (ICP, cerebral perfusion pressure), lung mechanics (mean airway pressure (mAWP), peak inspiratory pressure (PIP), lung compliance), systemic hemodynamics (mean arterial pressure, mean pulmonary artery pressure, central venous pressure, cardiac output), and blood gases were measured at 30 min under every I : E ratio ventilatory mode.

In these dogs with pulmonary edema, mAWP significantly increased during IRV in comparison with that during control ventilation ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference in PIP between control ventilation and IRV. ICP remained unchanged during IRV ( $12.5 \pm 4.2$ ,  $10.0 \pm 2.9$ ,  $11.1 \pm 2.2$ ,  $11.3 \pm 2.7$  at I : E = 1 : 2, 1.7 : 1, 2.3 : 1 and 4 : 1, respectively).

This study suggested that IRV (at I : E ratios of 1.7 : 1, 2.3 : 1, and 4 : 1), which can minimize ventilator-induced lung injury, has no influence on ICP. Therefore, IRV may be one beneficial option as ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome with intracranial hypertension. (Accepted on October 15, 2002) *Kawasaki Igakkaishi* 28(4) : 269-278, 2002

**Key Words** ① **inversed ratio ventilation** ② **pulmonary edema model**  
③ **intracranial pressure** ④ **lung mechanics**

## はじめに

呼吸不全による低酸素血症の治療法として用いられる呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure, PEEP) による換気法は機能的残気量を増加させ<sup>1)</sup>, 肺胞内水分を間質内へ再分布させる<sup>2), 3)</sup> ことにより酸素化能を改善するが, 一方では最高気道内圧 (peak inspiratory pressure, PIP) の上昇による脳静脈血の還流障害が頭蓋内血液量の増加をもたらし頭蓋内圧 (intracranial pressure, ICP) が上昇する<sup>4)~6)</sup>. 従って, 頭蓋内圧亢進症の患者では PEEP の適応が懸念される<sup>7)</sup>. さらに, 近年高い気道内圧は肺の過膨張による肺障害をもたらしことが明らかになり<sup>8)~11)</sup>, 肺過膨張を防ぎ, 酸素化能を改善する肺保護換気法, lung protective ventilation (LPV) の概念に基づいた人工呼吸戦略が検討されるようになった<sup>12)</sup>.

吸気呼気相比 (inspiratory/expiratory ratio, I : E) を逆転させる人工呼吸法, inversed ratio ventilation (IRV) は通常の陽圧換気と比較して PIP は低く保たれるが, 平均気道内圧は高く維

持され酸素化を改善するので<sup>13)~16)</sup> IRV は人工呼吸戦略の選択肢の一つとして注目されるようになった<sup>17)</sup>. 先に教室の三平<sup>18)</sup>は正常肺で ICP 亢進モデルの犬を用い IRV が ICP, 循環動態, 気道内圧および酸素化能に及ぼす影響を, 通常の人工呼吸 (I : E = 1 : 2) と比較し検討した. その結果, IRV では平均気道内圧は上昇するが PIP は上昇せず循環動態への影響も少ないので, 脳静脈還流が障害されず ICP の変化も認めないと報告した. 今回, われわれは血管透過性亢進型肺水腫モデルを作成して, 肺コンプライアンス (dynamic respiratory compliance, C<sub>dyn</sub>) が低下した状態において IRV が ICP 及び循環動態にどのような影響を与えるかを検討した.

## 方 法

本研究は川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け (98-045, 1998年), 川崎医科大学の動物実験指針に基づき実施した. 体重  $13 \pm 2$  kg の雑種成犬10頭を対象に, ベントバルビタール 25 mg/kg を静注した後, 気管内挿管した. 麻

酔は1～2%ハロセンで維持し、パンクロニウム0.1 mg/kgの間欠的投与で不動化し、瞳孔径、心拍数、血圧を観察し充分な麻酔深度を確認した。人工呼吸はServo Ventilator 900 B (SIEMENS-ELEMA, Solna, Sweden) で  $F_{I}O_2 = 1.0$ 、一回換気量  $220 \pm 20$  mL、呼吸回数は20回/分となるように設定した。最高気道内圧 (peak inspiratory pressure, PIP)、平均気道内圧 (mean airway pressure, mAWP) は、CP-100 Pulmonary Monitor (Bicore, Irvine, CA, USA) で測定表示した。左大腿動脈にカテーテルを留置し平均動脈圧測定 (mean arterial pressure, MAP) および動脈血採血に用いた。スワングアンツカテーテル (BALLOON THERMODILUTION CATHETER, Arrow International, Inc., PA, USA) を左大腿静脈から肺動脈に留置し、心拍出量 (cardiac output, CO)、平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure, MPAP)、平均肺動脈楔入圧 (mean pulmonary artery wedge, MPAPW)、中心静脈圧 (central venous pressure, CVP) の測定と混合静脈血の採血に用いた。心拍数 (heart rate, HR) は心電計を用いて測定した。各 MAP, MPAP, CVP はトランスデューサー (A 001; ガンプロ社, 東京) に接続し、磁気レコーダー (RTA 1200; 日本光電, 東京) に記録した。これらの圧は胸郭前後径中線の高さをゼロ点として測定した。CO は心拍出量計 (HEMOPRO 1 SP 1445; SPECTRAMED, WI, USA) を用いて熱希釈法で測定した。動脈血 (a) および混合静脈血 ( $\bar{v}$ ) の酸素分圧 ( $PO_2$ )、炭酸ガス分圧 ( $PCO_2$ )、酸素飽和度 ( $SO_2$ )、pH は血液ガス測定装置 (1304 pH/Blood Gas Analyzer; Instrumentation Laboratory, Milan, Italy) で測定し、ヘモグロビン濃度 (hemoglobin concentration, Hb) は IL 482 TMCO-Oximeter (Instrumentation Laboratory, Milan, Italy) で測定した。呼気炭酸ガス濃度は呼気ガスモニター (Capnomac Ultima; Datex, Helsinki, Finland) を用いて持続的に測定した。酸素含量 ( $O_2$  content,  $CO_2$ )、肺内シャント率 ( $Q_s/Q_t$ )<sup>19)</sup> と肺コンプライアンスは以下の式で求

めた。

$$CO_2 = 1.34 \times \text{ヘモグロビン濃度} \times \text{酸素飽和度} + 0.0031 \times PO_2$$

$$Q_s/Q_t = (C\bar{c}O_2 - CaO_2) / (C\bar{c}O_2 - C\bar{v}O_2) \times 100$$

ただし  $C\bar{c}O_2$  = 肺胞終末毛細血管血酸素含量

$CaO_2$  = 動脈血酸素含量,

$C\bar{v}O_2$  = 混合静脈血酸素含量

$Cdyn$  = 一回換気量 / (PIP - 呼気終末圧) を用いた。

ICP 測定は教室の三平らと同様の方法で行った<sup>18)</sup>。体位は腹臥位で、頭部を軽度挙上させ定位脳固定装置 (SN-1; NARISIGE, 東京) に固定した。側頭骨を露出し歯科用ドリル (TR-2; モリタ製作所, 東京) で Burr hole (径 3 mm) をあけ、18 G 静脈留置用カテーテルの先端を正中矢状面から 10 mm 外側、両側外耳道を結ぶ線から鼻側 10 mm、両側下眼窩と両側外耳道を結ぶ平面上 25 mm にある側脳室内に留置した<sup>20)~23)</sup>。髄液の逆流でカテーテル先端が側脳室内にあることを確認した。ICP は、カテーテルをトランスデューサー (TP-400 T; 日本光電, 東京) に接続し外耳道をゼロ点にとり、測定値は平均頭蓋内圧で示した。Burr hole は歯科用セメントで閉鎖した。脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure, CPP) は次の式で求めた。 $CPP = MAP - ICP$  mmHg。

雑種成犬 10 頭を I:E 比 1:2 の人工呼吸下で循環動態が安定した時点から実験を開始した。I:E 比 1:2 (開始時) の人工呼吸の設定で観察項目を測定しその後、オレイン酸 0.05 mL/kg を 30 分かけてスワングアンツカテーテルの中心静脈から投与し 30 分後、 $PaO_2$  が低下したことを確認した。再度、I:E が 1:2 時の値を測定後、順次 I:E を 1.7:1, 2.3:1, 4:1 として測定を行った。4 種類の I:E で測定後、最後に I:E を 1:2 に戻して測定項目が最初の値に戻ることを確認した。全ての測定値は I:E 変更後 30 分経過してから測定した。

結果は平均 ± 標準偏差で示した。統計学的有意差は、Anova t test で、 $P < 0.05$  を統計学的有



意とした。また、脳波をモニタリングし肺水腫により徐波もしくは平低化したものと  $\text{PaCO}_2$  が上昇したものは除外した。

なお用語及び略語は麻酔科学用語集（日本麻酔科学会編 第3版，2002年）に従った。

## 結 果

### 1. 換気力学的所見 (Table 1, Fig. 1)

PIP はオレイン酸投与後に有意に上昇し ( $p < 0.05$ )，その後は全ての I:E で変化せず，上昇が持続し，1:2 の I:E に戻した後も低下を

認めなかった。mAWP は吸気時間の延長に従って (I:E = 1.7:1, 2.3:1, 4:1)，I:E = 1:2 の時と比較して有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。肺コンプライアンス (Cdyn) はオレイン酸投与で著しく低下した。

### 2. ガス交換能 (Table 1)

オレイン酸投与により有意な  $\text{PaO}_2$  低下と  $\text{Qs}/\text{Qt}$  の上昇が認められた。 $\text{PaCO}_2$  は肺水腫後の I:E 比 1:2 の時に比較し 4:1 の時に有意に低下し，その後 1:2 に戻すと上昇した。 $\text{SvO}_2$  及び  $\text{PvO}_2$  はオレイン酸投与後は CO の低下に一致してそれぞれ有意に低下した。 $\text{PvCO}_2$  およ

Table 1. Airway pressure, blood gas analysis and hemoglobin (Hb) during mechanical ventilation with IRV in dogs

I:E ratio	Normal Lung 1:2	Stiff Lung 1:2	1.7:1	2.3:1	4:1	1:2
PIP (cmH <sub>2</sub> O)	11±2	15±3 <sup>#</sup>	15±3 <sup>#</sup>	14±3 <sup>#</sup>	14±3 <sup>#</sup>	18±4 <sup>#</sup>
mAWP (cmH <sub>2</sub> O)	3.1±0.3	4.1±1.0	8.0±1.7 <sup>#*</sup>	7.4±1.3 <sup>#*</sup>	8.6±1.6 <sup>#*</sup>	5.0±1.6 <sup>#*</sup>
pH	7.36±0.06	7.30±0.05	7.32±0.05	7.31±0.05	7.31±0.1	7.3±0.1
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	40±2	42±3	40±3	41±3	39±3 <sup>*</sup>	42±3
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	571±38	404±111 <sup>#</sup>	295±152 <sup>#</sup>	268±137 <sup>#</sup>	270±135 <sup>#</sup>	266±147 <sup>#</sup>
$\text{SvO}_2$ (%)	90±7	85±7 <sup>#</sup>	81±8 <sup>#</sup>	82±8 <sup>#</sup>	78±11 <sup>#</sup>	80±10 <sup>#</sup>
$\text{PvO}_2$ (mmHg)	80±24	66±13 <sup>#</sup>	58±12 <sup>#</sup>	61±14 <sup>#</sup>	57±14 <sup>#</sup>	59±16 <sup>#</sup>
$\text{PvCO}_2$ (mmHg)	48±5	50±6	45±7	45±8	47±7	48±10
Hb (g/dl)	14±2	15±3	16±3	16±3	16±3	16±3
Cdyn(mL/ cmH <sub>2</sub> O)	16±4	11±2 <sup>#</sup>	11±2 <sup>#</sup>	11±2 <sup>#</sup>	11±2 <sup>#</sup>	10±3 <sup>#</sup>
$\text{Qs}/\text{Qt}$ (%)	9.3±4.2	16.6±4.0 <sup>#</sup>	20.2±6.7 <sup>#</sup>	22.9±4.2 <sup>#</sup>	19.3±6.0 <sup>#</sup>	21.6±6.4 <sup>#</sup>

peak Paw = peak airway pressure ; mean Paw = mean airway pressure ;  $\text{PaCO}_2$  = arterial  $\text{PCO}_2$  ;  $\text{PaO}_2$  = arterial  $\text{PO}_2$  ;  $\text{SvO}_2$  = mixed venous oxygen saturation ;  $\text{PvO}_2$  = mixed venous  $\text{PO}_2$  ;  $\text{PvCO}_2$  = mixed venous  $\text{PCO}_2$  ;  $\text{Qs}/\text{Qt}$  = intrapulmonary shunt ; Cdyn = Dynamic Respiratory compliance.

Values are means ± SD.

<sup>#</sup> vs Normal Lung,  $p < 0.05$       \* vs Pulmonary edema model 1:2,  $p < 0.05$

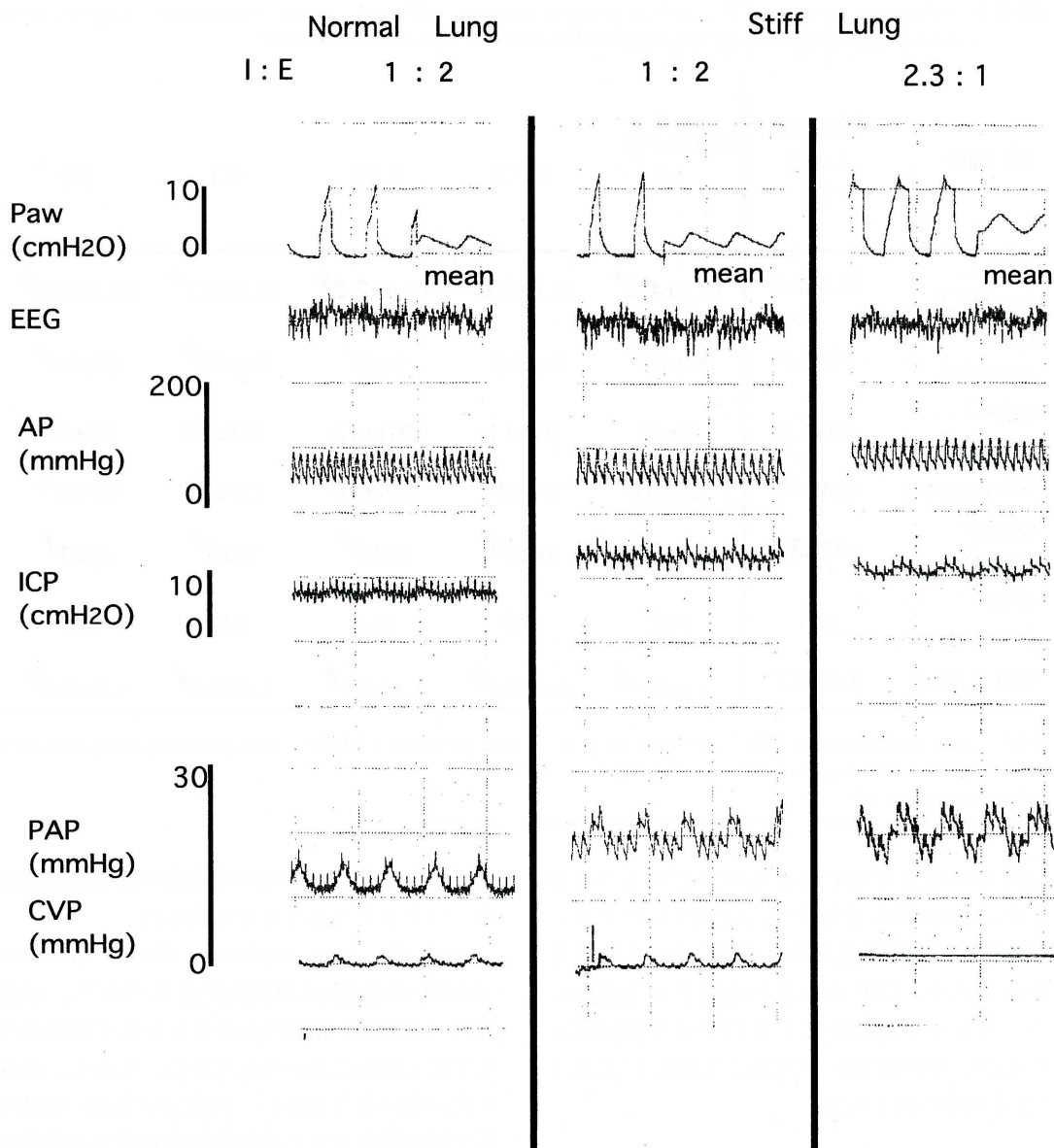


Fig. 1. Polygraph recording of airway pressure (Paw), intracranial pressure (ICP), arterial pressure (AP), pulmonary artery pressure (PAP), and central venous pressure (CVP), at I : E = 1 : 2  
Pulmonary edema model 1 : 2 and Pulmonary edema model 2.3 : 1  
ICP waves are synchronous with respiratory cycles.

び動脈血 Hb はオレイン酸投与、I : E 比の変化のいずれの影響も受けなかった。

### 3. 循環動態 (Table 2, Fig. 1)

オレイン酸投与により CO の著しい低下と MPAP の上昇が認められたが ( $p < 0.05$ ), MAP, HR 及び CVP はいずれも有意の変化を

示さなかった。

### 4. ICP および CPP (Table 2, Fig. 1)

ICP は、オレイン酸投与により  $10.0 \pm 3.2$  から  $12.5 \pm 4.2$  cmH<sub>2</sub>O に有意に上昇した ( $p < 0.05$ ) が、I : E 比を 1.7 : 1 に延長すると  $10.0 \pm 2.9$  cmH<sub>2</sub>O に有意に低下しその後の吸

**Table 2.** Intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP) and systemic hemodynamic variables during mechanical ventilation with a constant inspiratory flow pattern in dogs with increased ICP.

I:E ratio	Normal Lung 1:2	Stiff Lung				
		1:2	1.7:1	2.3:1	4:1	1:2
ICP (cmH <sub>2</sub> O)	10.0±3.2	12.5±4.2 <sup>#</sup>	10.0±2.9 <sup>*</sup>	11.1±2.2 <sup>#</sup>	11.3±2.7 <sup>#</sup>	12.3±2.9 <sup>#</sup>
CPP (mmHg)	90±14	87±10 <sup>#</sup>	91±12 <sup>*</sup>	91±9 <sup>*</sup>	94±13 <sup>#</sup>	87±14 <sup>#</sup>
MAP (mmHg)	94±12	95±9	97±11	101±13	101±13	95±14
HR (b.p.m.)	124±16	128±15	131±17	134±16	137±15	134±17
MPAP (mmHg)	12±3	15±3 <sup>#</sup>	16±4 <sup>#</sup>	16±4 <sup>#</sup>	18±3 <sup>#</sup>	16±4 <sup>#</sup>
CVP (mmHg)	2±1	3±2	3±2	2±1	3±2	3±1
CO (L/min)	2.3±0.7	1.4±0.4 <sup>#</sup>	1.4±0.4 <sup>#</sup>	1.4±0.4 <sup>#</sup>	1.3±0.4 <sup>#</sup>	1.2±0.5 <sup>#</sup>

MAP = mean arterial pressure ; HR = heart rate ; b. p. m. = beats per minute ; MPAP = mean pulmonary artery pressure ; CVP = central venous pressure ; CO = cardiac output

Values are means ± SD.

<sup>#</sup> vs Normal Lung,  $p < 0.05$

<sup>\*</sup> vs Pulmonary edema model 1:2,  $p < 0.05$

気時間の延長で ICP は有意の変化を示さなかった。肺水腫作成後の IE 比 2.3:1 のとき、ICP が肺水腫作成前に比べ有意に上昇したにもかかわらず、CPP は有意の変化を示さなかった。オレイン酸投与により CPP は有意に低下したが、その後 IRV で次第に上昇し I:E 比 1:2 で有意に低下した。

## 考 察

今回の研究は先に挙げた三平の研究<sup>18)</sup>に加え、血管透過性亢進型肺水腫モデルを作成しコンプライアンスの低下した肺における IRV の循環動態と ICP に及ぼす影響を観察した。結果は三平の研究と同様に通常の人工呼吸に用いられる I:E = 1:2 から I:E を 1.7:1, 2.3:1, 4:1 と吸気時間を延長しても、ICP の変化は認めなかった。従って、この研究では IRV が頭蓋

内圧病変を持った呼吸不全患者の呼吸管理戦略の一つとなりうることを示唆した。

1967 年 acute respiratory distress syndrome (ARDS) の治療に PEEP が導入され<sup>24)</sup>、以後 PEEP は低酸素血症の改善をもたらす換気法として広く臨床に用いられてきた。しかし、1980 年代にはいと大きい一回換気量と高い気道内圧で肺を換気すると機械換気に起因する間質や肺胞の肺水腫<sup>9)</sup>、毛細血管の破綻<sup>8), 10)</sup>などの肺障害をしめす実験結果が蓄積し ventilator induced lung injury の概念が確立した<sup>25)</sup>。この肺障害をさける換気法として、Hikling 等<sup>26)</sup>は ARDS の人工呼吸管理戦略として自発呼吸を残し、小さい一回換気量 (5 ml/kg) と低い PIP (< 30 cm H<sub>2</sub>O) で SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) を用いた人工呼吸管理法で、死亡率が有意に減少したことを報告した。彼らはこの換気法を permissive hyper-



capnia と称し、換気量が不十分で高炭酸ガス血症を来しても放置し、 $\text{PaCO}_2$  は平均 62 mmHg で最高 129 mmHg まで上昇したが致命的な合併法を認めなかった。以後このように低い PIP で一回換気量を制限する換気法、lung protective ventilation (LPV) が唱えられるようになった。

しかし、この換気量を抑え、気道内圧を低く維持する LPV では  $\text{PaCO}_2$  の上昇はさけることが出来ず<sup>12), 27)</sup>、脳血管障害、頭蓋内圧亢進症を持つ患者の換気法としては適しているとは言えない。そこで、気道内圧を低く維持し、しかも肺胞換気量も適切に維持できる IRV はこれらの患者に適した LPV と言える。

この気道内圧を低く維持する IRV の胸腔内圧、心拍出量、体位による影響を考察する。

#### 1) 胸腔内圧の影響

ICP の記録波形は胸腔内圧、右房圧の影響を受け呼吸運動及び心拍動に連動するので呼吸数に一致した大きな波形に心拍動数に一致した小さな波形が重積した波形となる。ICP は吸気時に上昇し呼気時には上昇前の値に戻る。

PEEP では呼気終末圧が持続陽圧となるので ICP は呼気終末では元の圧に戻らず陽圧を示す。しかも脳血流は PEEP により減少する<sup>4)</sup>。従って、頭蓋内圧病変のある患者では PEEP の適応は懸念される所である。動物実験では PEEP により ICP は上昇するが<sup>28), 29)</sup>、しかしながら、臨床では PEEP の ICP への影響は明確でなく、上昇する報告<sup>30)~31)</sup>とその影響は小さいとする報告がある<sup>32)</sup>。この差は、体位、頭蓋内病態、肺疾患の等そのほか種々の因子が PEEP の ICP への影響を修飾することによると考えられている<sup>33)</sup>。

陽圧換気による気道内圧の上昇は胸腔内圧を上昇させ中心静脈圧が上昇する。その結果頭蓋内血液量が増加し ICP は上昇し CPP は低下する。一方、胸腔内圧の上昇は心拍出量の低下、血圧の低下をもたらす。CPP は一層低下する<sup>34)</sup>。この CPP の低下は反射性脳血管拡張による頭蓋内血液量増加をもたらす。ICP は上昇する。また胸腔内圧の上昇は胸椎の傍椎体静脈叢の鬱

血をきたし脳脊髄液を脊椎管から頭側へ押しやり ICP が上昇する<sup>35)</sup>。

IRV では同じ陽圧換気でも他の換気法と比べて PIP が低く維持されるので、胸腔内圧の ICP への影響が小さくなる。

しかしながら、一呼吸サイクルの中で吸気時間に比して呼気時間が短くなる IRV では、上昇した ICP が下降するに必要な呼気時間が短縮され、ICP が吸気前の値に戻る前に吸気が始まり、ICP が段階的に上昇することが推測される。しかし著者の研究では吸気時間が短くなるとそれに比例して ICP の下降時間も短縮されるので ICP への影響を認めなかった。この呼気時間の短縮が呼気流速を速くする機序に関しては今回の研究では検討できなかった。

一方、呼気時に呼出障害が見られる末梢気道に閉塞のある疾患の場合は呼気流速が低下するので、呼気が完全に呼出される前に次の吸気が開始し呼気時に ICP の下降が障害されると IRV で ICP が上昇することが考えられるが、まだその報告はない。

IRV による酸素化能の改善は平均気道内圧の上昇が関与している<sup>14)~16)</sup>、ほかに、末梢気道に閉塞が生じ、呼気時間が短くなると肺胞の air trapping が起こり呼気の終わりに肺胞内圧が 0 にかえらず陽圧を示す auto-PEEP が発生する<sup>36)</sup>。この auto-PEEP が肺胞の虚脱に対し PEEP と同じ効果をきたし酸素化能の改善をもたらしている<sup>37)</sup>。このように IRV は低酸素血症の改善をもたらすにも関わらず、今回の肺コンプライアンスの低下したモデル（肺水腫）では IRV による低酸素血症の改善は見られなかったが、この原因は肺水腫の程度が重症であったことや IRV では酸素化能の改善に時間を要する<sup>14)</sup> ことなどが考えられる。IRV は酸素化能の改善ばかりでなく、肺胞換気の改善をもたらす。PaCO<sub>2</sub> 低下がしばしば観察される。本研究でも I:E 比 4:1 で PaCO<sub>2</sub> は有意に低下し、1:2 にもどすと、上昇した。この IRV がもたらす PaCO<sub>2</sub> の低下は臨床では必ずしも一致した結果は得られてないが、吸気時間を長くすると

時定数の大きい、すなわち膨らみにくい肺胞に作用し、膨らみやすい肺胞には作用しないので<sup>14)</sup>、肺胞換気が改善され、 $V_D/V_T$ は減少する。

### 2) 心拍出量の影響

心拍出量は最高気道内圧の影響を受け、I:E 比や平均気道内圧の影響を受けない<sup>38)</sup>ので、IRV と通常の I:E 1:2 の PEEP との比較では、平均気道内圧が同じならば循環動態に有意の変化は認められていない<sup>39)</sup>。したがって、IRV による循環動態の変化が CPP に影響する事は少ないと考える。この実験では MAP は変化しなかったので CPP は ICP の変化に一致した変動を示した。しかし肺水腫作成後の IE 比 2.3:1 のみ ICP が肺水腫作成前に比べ有意に上昇したにもかかわらず、CPP は有意の変化を示さなかった。その原因は IE 比 2.3:1 のときに MAP が上昇する傾向が CPP の計算に影響したものと考える。しかしその機序は不明である。

### 3) 体位（頭位）の影響

人の仰臥位で頭部を 30° head-up 体位にすると 12 mmHg までの PEEP では平均血圧は低下し CPP は低下するが、ICP に影響は見られない<sup>40)</sup>。

これは Starling resistor effects による。すなわち、頭位を心臓の位置よりも高くすることにより、頸静脈弁が作動することや頸部の静脈壁の伸展性などが胸腔内圧の上昇による右房圧の上昇が頸静脈へ伝搬される圧をうち消すと考えられている。Toung ら<sup>41)</sup>は、犬で、頭部の位置を心臓の位置と同じ高さで PEEP をかけるとその圧に比例して頸静脈圧が上昇し、心臓の位置よりも外耳道の高さを 25 cm 高くした head-up 体位にすると PEEP 圧に比例して右房圧は上昇するが、頸静脈圧は変化しないことを示した。著者の研究でも頭部は心臓の位置よりも約 15 cm 高い位置にあるので、IRV で ICP が変化しなかつ

た機序として頭部の位置が考えられるが、この体位で 10 cm  $H_2O$  の PEEP により、ICP が著明に上昇することを確認したので、この研究での頭位は ICP に影響しないと考える。

この研究においても肺コンプライアンスの低下したモデル（肺水腫）における IRV では ICP は上昇せず、これは Clarke<sup>42)</sup>の、IRV における mAWP の変化と ICP とは関係がないという報告と一致していた。従ってこの研究では、肺コンプライアンスの低下した（肺水腫）頭蓋内圧亢進患者に対する人工呼吸戦略としての IRV の適応の可能性を示唆した。

## 結 語

IRV が ICP、循環動態、気道内圧および肺酸素化能に及ぼす変化を、通常用いられている人工呼吸の I:E = 1:2 と比較し検討した。IRV ではコンプライアンスの低下した肺（肺水腫）で平均気道内圧は上昇するが最高気道内圧は上昇せず循環動態への影響認めなかった。従って脳静脈還流が障害されず IRV では ICP への影響は認められなかった。

IRV は頭蓋内病変を有する肺コンプライアンスの低下した呼吸不全患者の換気法として有効な選択肢の一つとなりうると考える。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました川崎医科大学麻酔・集中治療医学教室左利厚生教授に深甚なる謝意を表します。そして直接ご協力頂きました医用実験センターの太田勝敏先生をはじめ同センターの方々に深謝いたします。なお、本論文の要旨は第46回日本麻酔学会（1999年5月、札幌）にて発表しました。

## 文 献

- 1) Kumar A, Falke KJ, Geffin B, Aldredge CF, Laver MB, Lowenstein E, Pontoppidan H: Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 283: 1430-1436, 1970



- 2) Pare PD, Warriner B, Baile EM, Hogg JC : Redistribution of pulmonary extra-vascular water with positive end-expiratory pressure in canine pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 127 : 590-593, 1983
- 3) Malo J, Ali J, Wood LD : How does positive end-expiratory pressure reduce intrapulmonary shunt in canine pulmonary edema? *J Appl Physiol* 57 : 1002-1010, 1984
- 4) Doblar DD, Santiago TV, Kahn AU, Edelman NH : The effect of positive end-expiratory pressure ventilation (PEEP) on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid pressure in goats. *Anesthesiology* 55 : 244-250, 1981
- 5) Hurst JM, Saul TG, DeHaven CB Jr, Branson R : Use of high frequency jet ventilation during mechanical hyperventilation to reduce intracranial pressure in patients with multiple organ system injury. *Neurosurgery* 15 : 530-534, 1984
- 6) Luce JM : Medical management of head injury. *Chest* 89 : 864-872, 1986
- 7) Tyler DC : Positive end-expiratory pressure : A review. *Crit Care Med* 11 : 300-308, 1983
- 8) Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G : Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132 : 880-884, 1985
- 9) Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G : High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137 : 1159-1164, 1988
- 10) Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC : Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 66 : 2364-2368, 1989
- 11) Tsuno K, Prato P, Kolobow T : Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 69 : 956-961, 1990
- 12) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR : Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338 : 347-354, 1998
- 13) Reynolds EO, Taghizadeh A : Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 49 : 505-515, 1974
- 14) 左利厚生, 山下茂樹, 野々上忠彦, 横田喜美夫, 小笠原弘子, 中島 研, 山田京子, 米井昭智 : Inversed Ratio Ventilation (IRV) の臨床的検討. *ICU と CCU* 13 : 417-425, 1989
- 15) Sari A, Yamashita S, Toriumi T, Nakashima K, Kawata R, Kunihiro M, Yonei A : The effects of inversed ratio ventilation (IRV) on arterial oxygenation during mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Resuscitation* 22 : 93-101, 1991
- 16) Sari A, Toriumi T, Yamashita S, Nonoue T, Kojima S, Kawai K, Yonei A : Combined effects of inversed ratio ventilation (IRV) with positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation on cardioventilatory function in acute respiratory failure. *J Anesthesia* 5 : 105-113, 1991
- 17) Stoller JK, Kacmarek RM : Ventilatory strategies in the management of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 11 : 755-772, 1990
- 18) 三平将彦 : 頭蓋内圧に及ぼす Inverse Ratio Ventilation の影響. *川崎医学会誌* 24 : 17-24, 1998
- 19) Bendixen HH : Respiratory care. Saint Louis, Mosby. 1965, pp 52-55
- 20) Artru AA : Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with Isoflurane or Fentanyl in dogs. *Anesthesiology* 60 : 575-579, 1984
- 21) Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA : Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in canine model : Part 1. Canine intraventricular blood cast model. *Neurosurgery* 19 : 540-546, 1986
- 22) Artru AA : Intracranial volume-pressure relationship following thiopental or etomidate. *Anesthesiology* 71 : 763-768, 1989
- 23) Artru AA : Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with Halothane or Enflurane in dogs. *Anesthesiology* 58 : 533-539, 1983

- 24) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE : Acute respiratory distress disease in adults. *Lancet* 2 : 319 – 323, 1967
- 25) Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ : Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 21 : 131 – 143, 1993
- 26) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R : Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16 : 372 – 377, 1990
- 27) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, Mazer CD, Mclean RF, Rogovein TS, Schouten BD, Todd TR, Slutsky AS : Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure-and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 338 : 355 – 361, 1998
- 28) Cotev S, Paul WL, Ruiz BC, Kuck EJ, Modell JH : Positive end-expiratory pressure (PEEP) and cerebrospinal fluid pressure during normal and elevated intracranial pressure in dogs. *Intensive Care Med* 7 : 187 – 191, 1981
- 29) Tounge TJ, Aizawa H, Traystman RJ : Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on cerebral venous pressure with head elevation in dogs. *J Appl Physiol* 88 : 655 – 661, 2000
- 30) Apuzzo ML, Weiss MH, Petersons VT, et al : Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on intracranial pressure in man. *J Neurosurg* 46 : 227, 1977
- 31) Shapiro HM, Marshall LF : Intracranial pressure responses to PEEP in head-injured patients. *J Trauma* 18 : 254 – 256, 1978
- 32) McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D : Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med* 25 : 1059 – 1062, 1997
- 33) Cooper KR, Boswell PA, Choi SC : Safe use of PEEP in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 63 : 552 – 555, 1985
- 34) Aidinis SJ, Lafferty J, Shapiro HM : Intracranial responses to PEEP. *Anesthesiology* 45 : 275 – 286, 1976
- 35) Koehler RC, Michael JR : Cardiopulmonary resuscitation, brain blood flow, and neurologic recovery. *Crit Care Clin* 1 : 205 – 222, 1985
- 36) Pepe PE, Marini JJ : Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 126 : 166 – 170, 1982
- 37) Cole AG, Weller SF, Sykes MK : Inverse ratio ventilation compared with PEEP in adult respiratory failure. *Intensive Care Med* 10 : 227 – 232, 1984
- 38) 横山俊郎 : IRV と PEEP が実験的 aspiration pneumonia のガス交換能に及ぼす影響. *麻酔* 46 : 915 – 925, 1997
- 39) Mang H, Kacmarek RM, Ritz R, Wilson RS, Kimball WP : Cardiorespiratory effects of volume- and pressure-controlled ventilation at various I/E ratios in an acute lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 731 – 736, 1995
- 40) Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S : Influence of positive pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 32 : 2088 – 2092, 2001
- 41) Tounge TJ, Aizawa H, Traystman RJ : Effects of positive end-expiratory pressure ventilation on cerebral venous pressure with head elevation in dogs. *J Appl Physiol* 88 : 655 – 661, 2000
- 42) Clarke JP : The effects of inverse ratio ventilation on intracranial pressure : a preliminary report. *Intensive Care Med* 23 : 106 – 109, 1997